

# 内 环 境

## 探讨肠道微生物在健康与疾病中的作用

假彩色扫描电子显微照片显示结肠黏膜表面，附着可能是大肠杆菌的粉红色杆状菌群。仅人体肠道内细菌和病毒的基因组就被认为编码 330 万个基因，这些基因可能辅助人类基因组决定人体的功能。

© P.M. Motta & F. Carpinò/Sapienza University of Rome/Science Source

人类基因组编码约23000个基因，但有些专家提出，单纯人类基因组编码的总信息量不足以执行人体的全部生物功能。越来越多的研究表明，参与人体功能决定作用的可能不仅有我们自己的基因，而且还有驻留我们体内上万亿微生物的基因。

仅人体肠道内细菌与病毒的基因组就被认为编码330万个基因。“我们所携带的微生物的遗传丰度与复杂性比起我们自己的要丰富得多，”加拿大安大略省儿童医院研究所免疫学家Jayne Danska说。“他们起着我们内环境缓冲剂与注释器的作用。我们是嵌合生物体。”

从科研人员首次描述炎性肠病患者的粪便细菌之不同以来，已有充分资料证明肠道微生物对胃肠功能有着重要作用。但肠道微生物对整个机体代谢与疾病影响的分子机制依然了解得很少。科研人员正在开始破译人类肠道微生物对肠道外生物功能的影响，以及在免疫、代谢和神经系统疾病中所起的作用。

### 一种新常态

早期微生物研究主要集中在驻留人肠道的共生细菌。肠道共生细菌提供营养，有助于难消化化合物的代谢，并抵御外来条件致病菌的定殖。

但近年来有助于健康的“好的”微生物与致病的“坏的”病原微生物间的区别已变得模糊不清。科研人员已经证明，在一定条件下，某些类型的正常肠道细菌也可引发疾病。加州理工学院微生物学家Sarkis Mazmanian将这些细菌称之为“病变生物体”；相反，术语“致病菌”指的是非正常肠道微生物群成分的条件致病微生物。

肠道微生物平衡失调可能意味着部分微生物的比例变得过多，而其他

微生物则减少。“这像一个花园——如果你的花园植被茂密，就不太可能杂草丛生，但如果植被就有可能被杂草占领，”Mazmanian说。当肠道向微生物失衡状况转变时，通常为良性的肠道微生物可能开始引起炎症并导致全身性疾病，甚至神经系统疾病。

Mazmanian说，定植于人体肠道中的微生物多数情况下不会离开肠道，但与它们接触的免疫细胞会离开肠道。他解释说，尽管在肠道内任何时候都可以见到70%的体内免疫细胞，但由于它们在全身各处循环，肠道环境菌群有助于决定免疫细胞在别处的表现。他举例说：“假如T细胞，在肠道



**我们所携带的微生物的遗传丰度与复杂性比起我们自己的要丰富得多。他们起着我们的环境缓冲剂与注释器的作用。我们是嵌合生物体。**

— Jayne Danska  
儿童医学研究所

科研人员长期以来一直推测肠道细菌可能影响大脑的功能。一个世纪前，俄罗斯胚胎学家Elie Metchnikoff认为健康的结肠微生物群可能有助于抗衰老，酸牛奶与酸乳中的友好菌株会提高人的寿命。

Mazmanian及其同事2011年报告说，肠道微生物组成的改变可能产生延伸至大脑的远程影响。他们以出生于无菌环境且未受菌群自然定殖的无菌（“悉生”）小鼠进行研究。

科研人员发现，这些小鼠对中枢神经系统抗原免疫后的实验性自身免疫性脑脊髓炎（EAE）（一种多发性硬化症的动物模型）具有高度抗性。通常中枢神经系统抗原刺激免疫反应，会诱导EAE。但当部分小鼠的肠内定殖有分段丝状菌（小鼠肠道常见共生菌）时，这些小鼠出现了免疫接种中枢神经系统抗原所引起的疾病。

尽管该研究表明肠道细菌可影响神经炎症，但其发生机制尚不清楚。

时被菌群编程而具有抗炎特性的话，那么即便在离开肠道后，它们仍能抑制炎症。”

微生物脱落的蛋白质、碳水化合物以及其他分子也会离开肠道，并可能在信令疾病中发挥作用。研究表明这些细菌的代谢产物普遍存在于整个身体——在肺、羊水及母乳，所有曾认为无微生物群落的组织中。

还有一些科研人员提出了肠-大脑轴与神经精神障碍性疾病，如自闭症、抑郁症和饮食失调间的联系。肠道含有结构上类似于参与行为、情绪与情感调节的神经肽的微生物，这种现象称为分子模拟。人体无法区分这些模拟物与其自身细胞的结构间差异，所以抗体可能最终对两者都会进行攻击，从而有可能改变肠-大脑轴的生理机能。

### 改变微生物格局

胃肠道微生物定殖是从出生就

开始的过程，其改变被认为是食物相关自身免疫性疾病发生的重要危险因素。婴儿肠道在出生后的头几个月，尤其是从母乳到固体食物转变期，发生了一系列变化。到大约2岁时，儿童的肠道微生物组成与成人的接近程度已经超过婴儿。虽然据认为微生物组成此后仍保持相对稳定，但新研究已确定肠道微生物群落发展的关键期，超越幼儿期，包括青春期和哺乳期。

易感婴儿的肠道微生物群落成熟得较慢，且在24个月时较之（已知无脂泻病遗传易感性的）对照婴儿欠稳定。更重要的是，6月龄时接触谷蛋白的遗传易感婴幼儿较之12月龄时接触谷蛋白的婴儿更容易产生抗谷蛋白抗体。这些初步的研究结果表明该病的易感性可能有着关键窗口期，但需要更多研究来探究这种可能性。

脂泻病是已知影响全世界5%~10%人口的100多个人类自身免

但在青春期后两性间的肠道菌群组成开始不同。

在无菌环境下，非肥胖糖尿病（NOD）雄性丧失了它们对糖尿病的相对防护作用，且睾酮水平低于微生物定殖的雄性，提示睾酮与肠道微生物间有保护性相互作用。当研究人员将成年雄性小鼠的肠道微生物移植到年轻雌性小鼠的肠道时，雌性小鼠显示睾酮激素水平升高，其菌群改变，并且对1型糖尿病有强力预防作用。即便以上激素变动，接受雄性菌群的雌性小鼠仍保持生育力。

尽管睾酮水平改变明显且可以检测出来，Danska仍称这一变化是适度的：“雄性的微生物转移到年轻雌性并未使雌性的睾酮水平提升到接近正

常雄性的水平，但对代谢与免疫有重大影响。”她说这一激素和微生物间相互作用的证据支持“即便环境激素信号的轻微改变都可能对微生物产生显著影响”的普遍看法。

母乳的微生物组成也可能有激素因素。在一项对18名母亲的小型初步研

究中，研究人员发现，接受选择性剖宫产妇女与阴道分娩妇女间在母乳菌群上有差异。有趣的是，那些接受非选择性剖宫产母亲的母乳菌群与阴道分娩母亲的微生物群落匹配得更紧密。以上差异持续到产后1和6个月。

根据作者的观点，以上研究结果表明母乳细菌并非污染物，而是一种独特的微生物群，分娩时发出的激素信号可能影响微生物向母乳的传播。以往的研究表明，阴道产婴儿比剖腹产婴儿具有更多样化的微生物群落。

### 评估环境因子的影响

Fasano认为，业已证明传统的微生物培养法在帮助确定肠道微生物群落成员特性与功能上，成功的可能性



[肠道菌群]像是个花园——如果你的花园植被茂密，就不太可能杂草丛生，但如果植被就没有可能被杂草占领。

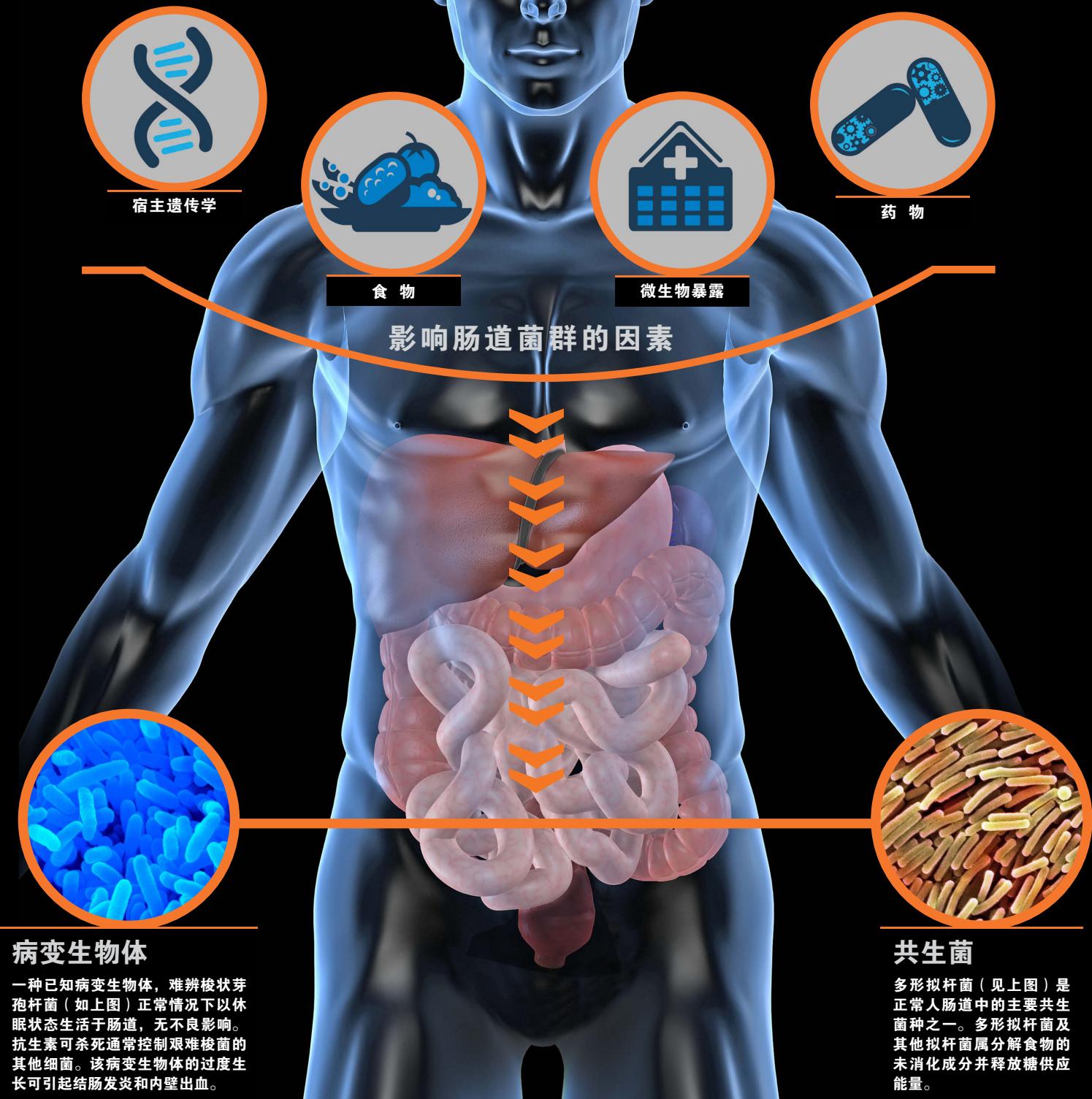
— Sarkis Mazmanian  
加州理工学院

脂泻病在自身免疫性疾病中很独特，因为其主要遗传组分和环境触发剂——谷蛋白都已知晓。然而，脂泻病遗传易感者在接触谷蛋白时仅有不到10%的人发病，多数人是在他们首次暴露于谷蛋白多年后才患上这种疾病。“基因和环境触发剂是必要的，但尚不足以发病。我们知道一定有第三个关键要素，”波士顿的麻省儿童总医院儿科胃肠病学与营养负责人Alessio Fasano说。

Fasano及其同事推测，答案取决于肠道微生物生态系统的整体健康状况。在一项小型研究中，他们分析了大约30名脂泻病遗传易感婴儿的微生物群从出生到2岁间的肠道定殖变化。

疫性疾病之一。几乎所有这些疾病的发病率都是妇女较高，这些疾病发病率的上升及性别特异性表明有环境的和潜在的激素成分。“我们多年前就已知道男性相对于女性较少患自身免疫性疾病。然而我们还未找到利用该信息帮助患病妇女的方法，”Danska说。

尽管饮食可能是决定肠道菌群功能组成的最重要环境因素，不过Danska及其同事最近证实性激素与菌群间也有相互作用。在对1型糖尿病遗传易感的非肥胖糖尿病（NOD）小鼠所进行的实验中，他们发现相对雌性，雄性较少患该病与出生初期的肠道微生物定殖有关。他们还发现，幼年雄性与雌性的肠道菌群组成相似，



## 肠道平衡

由于有促进人体健康的作用，肠道微生物群被称之为“被遗忘的器官”。其作用虽仍有待阐明，但无疑是重要的。微生物的肠道定殖从出生即开始，随时间推移发展为微生物群落，其形成受到包括个体遗传组成、年龄、食物及药物，生活方式等在内的多种因素的影响。健康的肠道含有由许多共生（有益）菌种组成的平衡混合物。在有些情况下，这种平衡的非自然改变可使通常为良性或有益的微生物引起炎症。这些条件致病微生物被称之为“病变生物体”。

Man: © Exarion/iStockPhoto; B. thetaiotaomicron: © Dennis Kunkel Microscopy; C. difficile: © Anton Page/Science Photo Library/Corbis

很小。他说“与我们共生的细菌，已经培养出来的还不到百分之一。”所以他将肠道菌群的特性称为“不为人知”的一面。

“这些微生物相互间如此密切地生活在一起，每种细菌都在制造别的细菌赖以生存的基质。我们只是在学习如何在肠道外仿效这些条件罢了，” Danska说。

她说有些实验室正在用名为恒化器的特殊环境培养人肠道共生菌群方面取得进展。

旨在描述整个微生物种落遗传丰富度的测序法-宏基因组学领域的兴起使科研人员能比传统培养技术更深入地探测人体微生物的多样性。经典微



作为环境健康科学家，我们考虑得非常多的是关于环境及其在疾病的发育起源中所起的作用。出生后早期暴露也可能改变菌群的发展轨迹，并使生命后期患上暴露相关性疾病。既然我们对菌群的基本生物学开始有所了解，我们可开始将该研究应用于环境健康。

— Lisa Chadwick  
美国国立环境卫生科学研究所

生物学重点探讨诸如菌株特异性鉴定的问题，某菌株是否致病、其遗传内容以及抗生素耐药性参数等。微生物学分析则可以从另一方面回答更深层次的人类健康问题，即“细菌群落的总体功能是什么？”Danska说。

尽管宏基因组学已证实是一种

确定微生物多样性和代谢潜力的强大工具，但还需要有新方法以确定哪些微生物活跃，哪些微生物受损，以及哪些微生物对特定化合物有反应。据美国国立环境卫生科学研究所（NIEHS）院外研究和培训事业部项目主管Lisa Chadwick说，部分微生物可代谢包括多环芳烃以及诸如砷之类金属在内的环境毒物。

研究表明，短期有害异物暴露使微生物的生理学、菌群结构及基因表达发生改变。例如，抗生素使肠道菌群的稳定性和多样性立即下降，直到处理4年后才部分恢复。迈阿密大学的科研人员最近发现，口服暴露多氯联苯两天的小鼠，其肠道细菌丰富度比未暴露小鼠低2.2%，有显著统计学差异。然而，体

## 植物病毒的作用？

人体肠道病毒DNA的95%以上来自植物病毒。已知植物病毒不在哺乳动物中复制或引起感染，这是因为它们缺乏进入人体细胞必需的特异受体。但路易斯维尔大学的研究人员最近检测到烟草花叶病毒（TMV）的抗体，烟草花叶病毒是一种常见于烟草、黄瓜、西红柿、辣椒和人血清的病原体。研究人员在所有60名健康男性研究对象的血液中均发现有这种抗体，但吸烟者的水平高于不吸烟者，提示香烟可能是该病毒的来源。

研究人员使用看似分子模拟的方式，发现抗烟草花叶病毒抗体与人线粒体膜蛋白发生反应，以往工作曾显示该蛋白与帕金森病风险增加有关。该研究作者，路易斯维尔大学神经学家Robert Friedland希望这些发现可解释为什么吸烟者患某些自身免疫性疾病和神经退行性疾病，如帕金森病、阿尔茨海默病以及溃疡性结肠炎的风险较低。

“植物病毒与人类健康几乎完全看不出有任何关系，”Friedland说，他最早开始研究植物病毒作用时，是为了看看能否找到可启动抗 $\beta$ 淀粉样蛋白的自发性自身免疫反应的物质。 $\beta$ 淀粉样蛋白是与阿尔茨海默病有关的脑部斑块蛋白成分。开发针对 $\beta$ 淀粉样蛋白的阿尔茨海默病免疫治疗疫苗已经花费了十多亿美元，但临床试验已证明极不成功。

Friedland假设，膳食摄入的类似于 $\beta$ 淀粉样蛋白的蛋白质所产生的免疫应答，或可诱导能影响阿尔茨海默病进展的抗体。2008年Friedland及其同事发现，马铃薯Y病毒的抗体与 $\beta$ 淀粉样蛋白多肽相结合。

育锻炼似乎对肠道菌群的变化有抑制作用。

尽管有以上发现，但哪些微生物、基因与途径参与有害异物代谢的问题，仍不甚明了。人体每天暴露的成千上万种不同环境因子对菌群的影响基本尚未研究过。

“作为环境健康科学家，我们考虑得多的是关于环境及其在疾病的发展中所起的作用。出生后的早期暴露也会改变菌群的发展轨迹，并促使生命后期患上暴露相关性疾病，”Chadwick说。“既然我们对菌群的基本生物学开始有所了解，我们可以开始将这一研究应用于环境健康。”Chadwick说NIEHS将于2013年

秋拨款约200万美元资金以资助菌群研究项目。

微生物群在疾病中作用的揭示可为疾病的治疗提供潜在线索。微生物治疗前沿科研人员正在尝试通过粪便移植，以帮助炎性肠病患者恢复健康的微生物种群。还有些人则寄希望于通过微生物菌群研究得到与肠道细菌有关（免疫、代谢和神经系统）的各种疾病的治疗方法。

“在我看来，与用药物改变免疫途径相比，改变个体[的微生物群]并使之维持要更容易些，”Danska说。

“我相信不用几年，我们就将在医疗服务质量较高的国家中，开始看到给儿童常规服用专门配制的细菌组合以

预防自身免疫介导性疾病。”

然而，这类治疗的个性化本质可能表明科研人员将需要克服一大障碍，即“同一种治疗可能并不适合所有人。具体配方可能必须与患者的遗传基因相匹配，”Mazmanian如是说。

Lindsey Konkel，居住在马萨诸塞州伍斯特市，是专门报道科学、健康与环境的记者，常为环境健康新闻（Environmental Health News）与每日气候（The Daily Climate）撰写文章。

译自EHP 121(9):A276–A281 (2013)

翻译：王仁礼 审校：李卫华

\*本文参考文献请浏览英文原文

[原文链接](http://dx.doi.org/10.1289/ehp.121-A276)

<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.121-A276>

## 书讯

### 《生活中的毒理学》

毒理学是专门研究化学物质或物理因子对生物体产生毒副作用的一门科学。它的应用，给我们的生活带来了巨大的安全感。虽然毒理学已经有了很大的发展，但目前主要通过大学的课堂学习或专业培训，为专业工作者所掌握。而广大的非专业人士却没有合适的渠道学习并掌握毒理学知识。为满足读者的需求，上海科学技术出版社最近出版了《生活中的毒理学》一书。

该书深入浅出地介绍了毒理学本身的历史起源与发展、每个普通人与毒理学的关系、毒理学的基本原理、对化学品进行危险度评估与管理的方法与原则，从历史由来、不良反应、毒性作用机制、易感人群、监管标准以及安全使用方面介绍了日常生活与工作中常见化学物质对健康的影响，这些物质包括酒精、咖啡因、尼古丁、农药、铅、汞、砷、金属、溶剂、环境中不易降解的污染物、内分泌干扰剂、空气中的污染物、煤炭与柴油燃烧的排放物、动物与植物毒素、家中的有毒化学物质、纳米材料与辐射。特别介绍了化学品对神经系统与发育的毒性作用及其严重后果，以及肿瘤与癌症的发生与化学品接触的关系。该书对毒理学实践所涉及的伦理、法律以及社会问题也作了介绍。书末列出与毒理学相关的专业互联网站或专业参考书目，可以提供更全面、更深入的信息。《生活中的毒理学》提供了一个合适的渠道，能够帮助广大非专业

人士学习并初步掌握毒理学知识，科学地认识并处理日常生活与工作中所接触的化学物质带来的风险。

《生活中的毒理学》是中国毒理学者周志俊、顾新生、刘江红等根据美国毒理学家史蒂芬G.吉尔伯特（Steven G. Gilbert）积累十几年的教学内容、讲座、科研与社会活动等经历撰写的*A Small Dose of Toxicology*（第二版）一书翻译而成。

把毒理学放在环境健康的范畴内来处理是支撑《生活中的毒理学》内容的一个深层次的主题思想。《生活中的毒理学》把环境健康定义为“能保证所有生物体有最优的机会来达到或保持其全部遗传潜力的发挥所需条件”。这是一个涵盖范围很广泛的定义。毒理学无法解决所有的环境健康问题，但是能够有助于我们更好地评判性地分析周围的环境和那些影响本地甚至全球的事件，判断化学物质与物理因子对我们生活与工作的影响，提出有远见的问题，进而能够带动各行业、政府部门和新闻媒体的决策者来共同影响社会与环境的发展，促使人类可能“达到或保持其全部遗传潜力”。

《生活中的毒理学》是一本独特的毒理学入门书，不仅使普通读者能够学得毒理学知识，以提高自己的健康水平，而且对于专业学术研究和教学也有一定的参考价值。